



Pengaruh Kedelai (*Glycine max* (L) Merrill) terhadap Kadar Glukosa Darah dan Ekspresi Insulin Sel β Pankreas pada Tikus Diabetik

*The Influence of Soybean (*Glycine max* (L) Merrill) on Blood Glucose Levels and Insulin Expression of Pacreatic β Cells in Diabetic Rats*

M Samsul Mustofa¹, Diniwati Mukhtar², T Susmiarsih¹, Aan Royhan³

¹Department of Biology, Faculty of Medicine, YARSI University, Jakarta

²Department of Physiology, Faculty of Medicine, YARSI University, Jakarta

³Department of Histology, Faculty of Medicine, YARSI University, Jakarta

KATA KUNCI kedelai; diabetes melitus; ekspresi insulin; isoflavon
KEYWORDS soybean; diabetes mellitus; insulin expression; isoflavone

ABSTRAK Kedelai (*Glycine max* (L) Merrill) telah digunakan di negara-negara Asia selama berabad-abad sebagai sumber protein yang utama dari tanaman. Kedelai mengandung isoflavon genistein, dadzein dan glycitein yang mempunyai aktivitas antioksidan. Ada dugaan isoflavone kedelai mempunyai aktivitas hipoglikemik dan dapat meningkatkan ekspresi insulin sel β pankreas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah Kedelai (*Glycine max* (L) Merrill) menurunkan kadar glukosa darah, dan meningkatkan ekspresi insulin pulau Langerhans pada tikus yang diinduksi alloxan. Sejumlah 36 ekor tikus Wistar jantan dibagi menjadi 6 kelompok (3 kelompok perlakuan dan 3 kelompok kontrol). Alloxan disuntikkan secara intraperitoneal dengan dosis 150 mg/kg BB untuk menginduksi tikus menjadi diabetes pada grup perlakuan dan grup kontrol diabetes. Bubur kedelai (100, 200 dan 500 mg/kg BB/hari) diberikan perorale pada grup perlakuan selama 4 minggu. Glukosa darah puasa diperiksa dari sampel darah yang diambil dari vena retro-orbita sebelum perlakuan, 2 minggu dan 4 minggu setelah perlakuan, dan diukur dengan metode GOD-PAP. Pada hari ke 29 setelah perlakuan tikus didekapitasi dan jaringan pankreas diambil. Terhadap irisan paraffin pankreas dilakukan pewarnaan imunohistokimia menggunakan antibodi anti-insulin. Penilaian kualitatif ekspresi insulin dilihat dengan adanya warna coklat yang timbul pada pulau Langerhans. Data yang dianalisis dengan uji Anova nilai $p < 0,05$ menunjukkan perbedaan yang signifikan. Hasil penelitian menunjukkan kadar glukosa darah puasa pada kelompok perlakuan 500 mg/kgBB/hari mengalami penurunan mencapai kadar normal (100,38 mg/dl). Ekspresi insulin pada pulau Langerhans juga memperlihatkan peningkatan pada kelompok tikus DM dengan perlakuan. Sebagai kesimpulan penelitian ini menunjukkan bahwa kedelai mempunyai aktivitas hipoglikemik dan meningkatkan ekspresi insulin. Peningkatan ekspresi insulin tersebut diduga disebabkan oleh adanya antioksidan yang berfungsi untuk melindungi sel β pankreas dari apoptosis.

ABSTRACT

Soybean (Glycine max (L) Merrill) has been used in Asian countries for centuries as a primary source of plant protein. Soybean contains isoflavones genistein, daidzein, and glycitein with antioxidant activity. It has been suspected that soy isoflavones have hypoglycemic activity of insulin and may increase the expression of pancreatic β cells.

This study was aimed to investigate whether Soybean (Glycine max (L) Merrill) reduced blood glucose level, and increased insulin expression of islet of Langerhans in Alloxan induced diabetic rats.

Thirty six male Wistar rats were divided into six groups (3 experiment groups and 3 control groups). Alloxan was injected intraperitoneally at a single dose of 150 mg/kg BW to induce diabetes in the experiment groups and diabetic control group. Soybean's pulp (100, 200 and 500 mg/kg BW/day) were administered orally to experiment groups for 4 weeks. Blood samples were collected from retro-orbital puncture in fasting condition prior to treatment, 2 weeks and 4 weeks after treatment and were analyzed for fasting blood glucose by GOD-PAP method. At the day 29 following treatment, rats were sacrificed by decapitation and pancreas were removed for further examination. Immunohistochemical staining using anti-insulin antibody was applied to pancreas paraffin section. Qualitative analysis for insulin expression was shown as brown color inside the islet of Langerhans. Data were analyzed by Anova test, and p value <0.05 was considered significant.

The results showed that fasting blood glucose level in group with 500 mg/kgBW/day soybean pulp treatment reduced to normal level (100,38 mg/dl). Insulin expression in islet of Langerhans also increased in the treatment groups. In conclusion, it was suggested that soybean produced hypoglycemic activity and diabetic improvement by increasing insulin expression. The increase of insulin expression is most likely due to soybean's antioxidants which protect pancreatic β cells from apoptosis.

Kedelai, *Glycine max (L.) Merr.*, banyak dikonsumsi di negara-negara Asia selama berabad-abad dalam berbagai bentuk makanan olahan seperti tahu, tempe, kecap, natto, miso, shoyu, chungkookjang, kochujang, dll. (Barnes, 2010; Chaiyasut, 2010).

Kedelai merupakan sumber protein yang sangat baik, dan didalamnya terdapat semua asam amino esensial yang diperlukan untuk nutrisi manusia, rendah lemak jenuh, dan bebas kolesterol (Xiao, 2008), selain itu juga mengandung sejumlah besar serat makanan, yang merupakan komponen kedua terbesar dalam kedelai, dan telah terbukti mengurangi risiko kanker usus besar dan penyakit lain (Mateos-Aparicio dkk., 2008).

Disamping sebagai sumber protein, kedelai juga mempunyai kandungan fitokimia seperti isoflavon, asam fitat, saponin dan oligosakarida. Isoflavon utama yang terkandung dalam kedelai adalah daidzein, genistein, dan glycitein (dalam bentuk aglycons) (Toda dkk., 2000), yang mempunyai berbagai aktivitas estrogenik, antioksidan, antiosteoporotic dan anti kanker (Chaiyasut, 2010).

Correspondence:

Drs. M Samsul Mustofa, MS, Department of Biology, Faculty of Medicine, YARSI University, Jakarta, Jalan Letjen. Suprpto, Cempaka Putih, Jakarta Pusat 10510, Telephone 021-4206674-76, Facksimile: 021-4244574, email: samsul_mustofa05@yahoo.co.id

Banyak penelitian mengenai manfaat kedelai, diantaranya tikus diabetik yang diberi makan kedelai, dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan mencegah kerusakan ginjal, mencegah hyperinsulinemia dan mengurangi pembentukan lemak dan lipotoksitas hati, (Noriega-Lopez dkk., 2007; Choi dkk., 2010). konsumsi protein kedelai dapat mencegah risiko penyakit kardiovaskular termasuk penurunan trigliserida darah, total tingkat kolesterol LDL, peningkatan kolesterol HDL dan rasio HDL / LDL. (Xiao, 2008). Sementara itu Ibrahim dkk. (2010), melaporkan genestein dapat meredam inflamasi retina, dan Choi dkk. (2010), juga melaporkan genestein dapat mencegah perkembangan diabetes melitus dan mencegah nefropati pada tikus. Genistein dapat menyembuhkan beberapa tanda penyakit yang menyertai komplikasi diabetes (Salih dkk., 2009), dan Shim dkk. (2008), melaporkan bahwa isoflavon kedelai dapat menekan peroksidasi lipid dan berperan sebagai antioksidan dalam hati dan ginjal tikus diabetes.

Bubur kedelai dengan bahan dasar kedelai, mengandung 70-170 mg isoflavon per 100 gr kedelai, yang terdiri atas 55% genistein, daidzein 40%, dan 5% glycitein (Stauffer, 2005), merupakan makanan yang mudah dibuat dan murah harganya. Bubur kedelai juga dapat digunakan sebagai salah satu alternatif untuk menyembuhkan gejala diabetes dengan menurunkan glukosa darah, dan mengatur homeostasis insulin melalui mekanisme perbaikan populasi sel β pankreas sebagai penghasil hormon insulin.

Penelitian ini bertujuan mengetahui apakah Kedelai (*Glycine max* (L) Merrill) mampu menurunkan kadar glukosa darah, dan meningkatkan ekspresi insulin pulau Langerhans pada tikus yang diinduksi alloxan. Pada penelitian ini kami mengukur tingkat gula darah pada tikus diabetes yang diinduksi alloxan dan diberi perlakuan

bubur kedelai dan tidak diberi bubur kedelai. Selain itu juga meneliti apakah terjadi peningkatan jumlah dan ekspresi insulin sel β pankreas yang diberi warna immunohistokimia dengan anti-insulin antibody

BAHAN DAN CARA KERJA

Kacang kedelai (*Glycine max*, L), diperoleh dari pasar tradisional Karangjaten, Yogyakarta. Pembuatan bubur kedelai menggunakan metode dari Godlewski *et al.*, (2006) yang telah dimodifikasi. Kedelai kering direndam air selama 24 jam pada suhu kamar kemudian direbus selama 15 menit dan ditiriskan, setelah itu dihaluskan dengan blender hingga menjadi bubur. Bubur kedelai dilarutkan dengan 1 ml air sebelum diberikan pada tikus dengan sonde. Variasi dosis yang digunakan adalah 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB. Pemberian bubur kedelai ini dilakukan satu kali setiap hari hingga hari ke-28.

Hewan Percobaan. Tiga puluh enam tikus jantan Wistar (*Rattus norvegicus*) umur 6 minggu dengan berat badan antara 150-200 gram diperoleh dari Unit Pemeliharaan Hewan Percobaan (UPHP) UGM Yogyakarta. Tikus dipelihara di dalam kandang dengan temperatur 25 °C dan diberi makan (merk Comfeed PT. Japfa Indonesia). Hewan percobaan dibagi menjadi 6 kelompok dan setiap kelompok terdiri atas 6 tikus. Kelompok I: kontrol normal. Kelompok II: kontrol Diabetes Melitus (DM). Kelompok III: kontrol positif, diberikan glibenclamide 5 mg/kgBB/hr. Kelompok IV: tikus diabetik dengan perlakuan bubur kedelai 100 mg/kgBB/hr. Kelompok V: tikus diabetik dengan perlakuan bubur kedelai 200 mg/kgBB/hr. Kelompok VI: tikus diabetik dengan perlakuan bubur kedelai 500 mg/kgBB/hr. Pemberian makan dilakukan *ad libitum* (Kusumawati, 2004). Pada hari ke 29, hewan perlakuan dikorbankan dengan

cara dekapitasi kemudian dilakukan pembedahan organ pankreas diambil untuk dibuat blok parafin.

Cara kerja

Induksi diabetes. Alloxan monohydrate (Sigma, St. Louis, MO, AS), digunakan untuk menginduksi kerusakan sel beta pankreas dan menyebabkan diabetes. Alloxan monohydrate dengan dosis 150 mg/kgBB dalam 0,9% saline steril diinjeksikan secara intraperitoneal dengan dosis tunggal. Tikus kontrol diinjeksi dengan buffer sitrat dengan dosis yang sama. Hiperglikemia terjadi setelah 4 hari diinjeksi Alloxan. Tikus dimasukkan sebagai subyek penelitian bila kadar glukosa darah puasanya lebih dari 200 mg/dl (kadar glukosa darah puasa normal 50-135 mg/dl.)

Pemeriksaan kadar glukosa darah: diperiksa 2 hari setelah diinjeksi Alloxan, 2 minggu setelah perlakuan dan 4 minggu setelah perlakuan. Pengambilan darah dilakukan melalui sinus orbitalis. Canthus medialis mata ditusuk dengan menggunakan tabung mikrohematokrit sampai mengenai vena retro-orbitalis (Kusumawati, 2004). Sampel darah (± 3 ml.), selanjutnya dilakukan pemeriksaan dengan metode GOD-PAP,

Pemeriksaan slide. Pankreas yang sudah diambil melalui pembedahan difiksasi dan dibuat slide dengan pewarnaan Imunohistokimia. Pengamatan irisan pankreas yang telah diwarnai dengan antibodi anti-insulin dinilai secara kualitatif dengan melihat warna coklat yang timbul pada pulau Langerhans pankreas.

Analisis data

Data kuantitatif kadar glukosa darah puasa dilakukan uji statistik menggunakan uji *analysis of varians (anova)* satu jalan dalam satu kelompok dan *student paired t-test* antar kelompok dengan program SPSS 15.0 for windows evaluation version.

HASIL

Pengaruh Pemberian Aloksan Terhadap Berat Badan

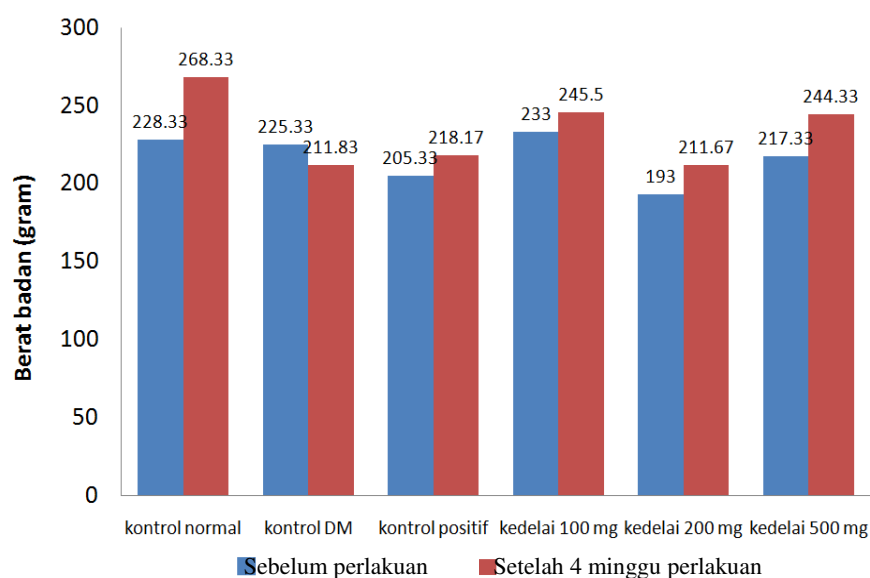
Kelompok tikus kontrol normal secara fisik tampak sehat yang ditandai dengan bulu putih seperti beludru dan ekor berwarna merah muda. Setelah 4 minggu rerata berat badan pada grup ini meningkat sebanyak 40 gram. Kelompok II (kontrol DM) secara fisik tampak sakit yang ditandai dengan bulu berwarna kusam dan ekor pucat. Setelah 4 minggu rerata berat badan kelompok II, mengalami penurunan sebanyak 13,5 gram. Kelompok III (kontrol positif), Kelompok IV, V, dan VI (tikus DM dengan perlakuan bubur kedelai 100, 200 dan 500 mg/kgBB/hr) pada awal perlakuan tampak sakit, tetapi setelah 4 minggu perlakuan tikus tampak sehat, dan terjadi peningkatan berat badan sebanyak 12,84 gram, 12,5 gram, 18,67 gram dan 27 gram (Gambar 1).

Pengaruh Pemberian Bubur Kedelai terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa (GDP)

Kadar glukosa darah puasa (GDP) normal 50-135 mg/dl. dan bila kadar glukosa darah puasa lebih dari 200 mg/dl., mengalami hiperglikemia (Kusumawati, 2004). Pada kelompok I (kontrol normal) sampai akhir penelitian mengalami sedikit peningkatan (4,05 mg/dl) namun kadar gula darah masih normal. Pada kelompok II (kontrol DM) juga mengalami peningkatan kadar gula darah dari 216,34 mg/dl pada awal penelitian dan menjadi 219,53 mg/dl pada akhir minggu ke 4. Hal ini menunjukkan tidak ada penurunan kadar gula darah sehingga masih dalam keadaan hiperglikemia. Kadar GDP kelompok III, IV, V, dan kelompok VI sudah memperlihatkan penurunan sejak minggu ke dua setelah perlakuan. Pada minggu ke 4 setelah perlakuan kadar GDP pada masing-masing kelompok mengalami penurunan dari 205,99 mg/dl menjadi 76,97 mg/dl (129,02

mg/dl) pada kelompok III, dari 212,89 mg/dl menjadi 184,09 mg/dl (28,8 mg/dl) pada kelompok IV, dari 214,83 mg/dl menjadi 136,62 mg/dl (78,21 mg/dl) pada kelompok V dan dari 213,86 mg/dl menjadi 100,38 mg/dl (113,48 mg/dl) pada kelompok VI. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian glibenclamide 5 mg/kgBB/hr (kelompok II), menurunkan gula darah menjadi normal. Demikian juga pada kelompok IV, terjadi

penurunan kadar gula darah dari 212,89 mg/dl menjadi 184,09 mg/dl (dibawah hiperglikemia, tetapi masih di atas normal). Pada kelompok V, dan VI terjadi penurunan kadar gula darah masing-masing dari 214,8 mg/dl menjadi 136,62 mg/dl dan 213,86 mg/dl menjadi 100,38 mg/dl, keduanya menjadi normal. Perubahan kadar GDP sebelum dan setelah perlakuan dapat dilihat pada Tabel 1.



Gambar 1. Perubahan berat badan sebelum perlakuan dan setelah 4 minggu perlakuan pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan tiga variasi dosis

Tabel 1. Hasil uji *post hoc* rerata kadar GDP (mg/dl) grup kontrol dan grup perlakuan dengan tiga variasi dosis

Kelompok Tikus	Mean \pm standard deviation		
	Sebelum Perlakuan	Setelah 2 minggu perlakuan	Setelah 4 minggu perlakuan
Kontrol Normal	77,56 \pm 2,28	80,64* \pm 1,66	81,61* \pm 1,38
Kontrol DM	216,34 \pm 7,85	218,45 \pm 7,30	219,53 \pm 6,75
Kontrol positif	205,99 \pm 5,65	138,73* \pm 4,71	76,97* \pm 0,95
DM + Kedelai 100 mg/kgBB/hr	212,89 \pm 9,98	196,33*# \pm 1,55	184,09*# \pm 2,91
DM + Kedelai 200 mg/kgBB/hr	214,83 \pm 6,52	186,03* \pm 3,03	136,62*# \pm 1,71
DM + Kedelai 500 mg/kgBB/hr	213,86 \pm 6,46	179,13*# \pm 6,69	100,38*# \pm 1,86

Keterangan *: signifikan untuk uji anova, kelompok kontrol DM sebagai referensi

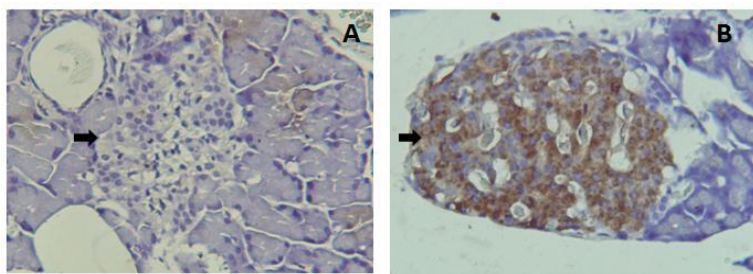
#: signifikan untuk *paired sample t-test* pada kelompok sebelum dan setelah perlakuan, kelompok sebelum perlakuan sebagai referensi (Kadar GDP normal tikus adalah 50-135 mg/dl)

Uji ANOVA antar kelompok setelah 2 minggu dan 4 minggu perlakuan terhadap kadar GDP menunjukkan $p < 0,05$ pada semua kelompok baik kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan (Tabel 1). Hasil uji *paired-sample t-test* terhadap kadar GDP sebelum dan setelah 2 minggu dan 4 minggu perlakuan juga menunjukkan $p < 0,05$ pada semua kelompok perlakuan.

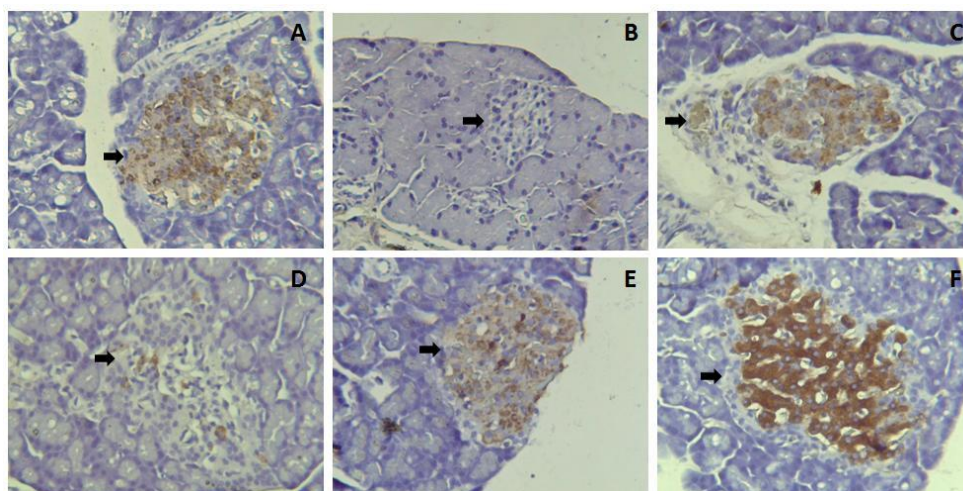
Pengaruh Pemberian Bubur Kedelai terhadap Ekspresi Insulin pada Pulau Langerhans

Penilaian kualitatif pada irisan jaringan pankreas yang diwarnai dengan antibodi anti-insulin dilakukan dengan melihat adanya warna coklat yang timbul pada pulau Langerhans pankreas. Semakin banyak dan pekat warna coklat yang terlihat

berarti ekspresi insulin semakin banyak (Gambar 2). Pada kelompok II (kontrol DM) tampak pulau Langerhans berjumlah sedikit dan berukuran kecil, berwarna pucat dan ekspresi insulin sangat sedikit sampai tidak tampak sama sekali. Pada kelompok I (kontrol normal), kelompok III (kontrol positif) dan kelompok VI (perlakuan kedelai 500 mg/kgBB/hr) tampak pulau Langerhans berjumlah banyak dan berukuran sedang sampai besar serta memperlihatkan ekspresi insulin yang pekat. Adapun pada kelompok IV dan V (perlakuan kedelai 100 dan 200 mg/kgBB/hr), jumlah pulau Langerhans lebih banyak daripada kelompok II dan berukuran sedang serta memperlihatkan ekspresi insulin yang sedikit sampai sedang (Gambar 3).



Gambar 2. Penilaian kualitatif ekspresi insulin pulau Langerhans. Kontrol negatif pengecatan (kelompok II) (A), kontrol positif pengecatan (kelompok III) (B) (Pembesaran 100 x)



Gambar 3. Gambaran histologis ekspresi insulin pulau Langerhans. Kontrol normal (A), kontrol DM (B), kontrol positif (C), DM + kedelai 100 mg/kgBB/hr (D), DM + kedelai 200 mg/kgBB/hr (E), DM + kedelai 500 mg/kgBB/hr (F), (Pembesaran 100 x)

PEMBAHASAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu penyakit multisistem dengan ciri hiperglikemia akibat kelainan sekresi insulin, resistensi seluler terhadap insulin, atau kedua-duanya. Kelainan tersebut menyebabkan abnormalitas dalam metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah (American Diabetes Association, 2009).

Beberapa peneliti melaporkan bahwa selama diabetes, hiperglikemia persisten menyebabkan peningkatan produksi radikal bebas, terutama spesies oksigen reaktif (ROS), pada semua jaringan dari proses auto-oksidasi glukosa dan glikosilasi protein (Moussa, 2008; Kaneto dkk., 2010; Kangralkar dkk., 2010). Pada konsentrasi fisiologis, ROS endogen membantu mempertahankan homeostasis. Namun, ketika ROS terakumulasi berlebih untuk jangka waktu yang lama, menyebabkan stres oksidatif kronis. Ketidakseimbangan antara produksi spesies oksidan dan pertahanan antioksidan menyebabkan stres oksidatif.

Secara alami di dalam tubuh terdapat sistem pertahanan berupa antioksidan enzimatik dan nonenzimatik yang meliputi katalase (CAT), superoksida dismutase (SOD) dan glutathion (GSH) yang mengatur tingkat ROS keseluruhan dan mempertahankan homeostasis fisiologis. Rendahnya kadar ROS di bawah titik ambang homeostatik dapat mengganggu peran fisiologis oksidan dalam proliferasi dan pertahanan sel. Demikian pula peningkatan ROS dapat merugikan dan menyebabkan kematian sel atau percepatan penuaan usia dan timbulnya penyakit (Kangralkar dkk., 2010). Dilaporkan oleh Livingstone dan Davis (2007) bahwa pada pasien dengan DM tipe 2, tingkat

glutathion (GSH) eritrosit menjadi rendah. Dalam bentuk yang lebih parah, stres oksidatif dapat mengakibatkan kematian sel berikut oksidasi makromolekul (Srividya dkk., 2009), dan berbahaya bagi pulau Langerhans, termasuk sel β yang sangat rentan terhadap sitotoksitas ROS, yang disebabkan tingkat enzim antioksidan dalam pulau Langerhans yang relatif rendah (Robertson 2004; Kaneto dkk., 2010; Zhang dkk., 2010). Dilaporkan oleh Zhang dkk. (2010), jaringan pankreas dari spesimen otopsi penderita diabetes tipe 2 menunjukkan peningkatan apoptosis pada sel β sekitar 3-10 kali lipat dibandingkan dengan orang tanpa diabetes.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa, pemberian bubur kedelai selama 2 minggu sudah menunjukkan adanya penurunan kadar GDP yang bermakna pada seluruh kelompok IV, V, dan VI (tikus perlakuan). Setelah 4 minggu perlakuan penurunan kadar GDP pada kelompok tikus perlakuan bubur kedelai 500 mg/kgBB/hr mencapai kadar normal 100,38 mg/dl (kadar GDP normal untuk tikus 50-135 mg/dl). Daidzen dan genistein, isoflavon yang terdapat dalam kedelai merupakan suatu antioksidan (Choi dkk., 2008). Terapi antioksidan secara signifikan dapat memberikan efek proteksi sel beta terhadap *DNA strand breaks* akibat radikal bebas, sehingga mencegah aktivasi PARP (*poly (ADP-ribose) polymerase*) yang dapat mencetuskan apoptosis (Uchigata dkk., 1981). Antioksidan yang terkandung dalam kedelai dapat menghambat terjadinya stres oksidatif pada sel beta, sehingga kematian sel beta yang masih tersisa dapat dicegah (Kajimoto dan Kaneto, 2004). Isoflavon dalam kedelai juga terbukti dapat meningkatkan sekresi insulin dan dapat membantu menurunkan resistensi insulin pada DM tipe 2 (Lu dkk., 2008, Iritani dkk., 1997).

Penilaian kualitatif ekspresi insulin pulau Langerhans pada penelitian ini memperlihatkan adanya perbedaan pada kelompok IV, V, dan VI (tikus perlakuan), bila dibandingkan dengan kelompok II (kontrol DM). Pemberian bubur kedelai dapat meningkatkan ekspresi insulin sel-sel beta pulau Langerhans tikus diabetik dengan dosis 200 mg/kg BB/hr, dan 500 mg/kg BB/hr. Hal ini dapat diasumsikan adanya perbaikan jumlah massa sel β pankreas sebagaimana terlihat jelas pada kelompok VI dibandingkan dengan kelompok II. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa isoflavon dalam kedelai dapat meningkatkan kadar insulin serum tikus diabetik dan dapat mencegah kematian sel β pankreas (Lu dkk., 2008).

Berdasarkan data penelitian yang telah dilakukan, terdapat bukti bahwa terjadi kerusakan oksidatif dalam sel β pada penderita DM tipe 2, dan terdapat hubungan terbalik antara volume sel β dan tingkat kerusakan DNA. Data tersebut mendukung teori bahwa hiperglikemia menginduksi stres oksidatif dan mempercepat proses penuaan lokal dan sistemik, sebagaimana tercermin pada dinamika telomer. Mekanisme yang terjadi pada subjek yang menderita DM tipe 2, adalah kemungkinan keadaan hiperglikemia prediabetik terjadi induksi stres oksidatif tinggi, yang pada gilirannya menyebabkan kerusakan DNA telomerik sehingga terjadi pemendekan telomer, dan akhirnya menyebabkan penuaan dini dan timbulnya komplikasi penyakit diabetes. Teori ini juga mendukung bahwa kerusakan sel- β endotel vaskular dan penuaan sel otot halus pada penderita DM tipe 2 mendukung terjadinya atherogenesis pada penderita hiperglikemik (Salpea, 2010).

Peneliti lain melaporkan bahwa panjang telomer pada penderita DM tipe 2 lebih pendek secara signifikan dibandingkan dengan kontrol non-diabetes (Sampson, 2006;

Kuhlow dkk. 2010), yaitu sekitar 780 bp lebih pendek daripada individu yang sehat (Salpea, 2010). Selain itu Kuhlow dkk. (2010), melaporkan dari hasil penelitiannya pada hewan percobaan, pada diabetes terjadi defisiensi telomerase yang menyebabkan penurunan massa sel β dan kapasitas regenerasi pankreas pun terganggu, sehingga sekresi insulin *in vivo* berkurang. Secara konsisten menurunnya aktivitas telomerase menyebabkan berkurangnya jumlah sel β dan selanjutnya terjadi gangguan metabolisme glukosa yang mencerminkan insiden diabetes melitus meningkat dan mempercepat proses penuaan.

Hasil penelitian ini menunjukkan hubungan yang jelas antara keadaan fisik dan berat badan pada tikus yang menderita DM tanpa perlakuan dan tikus DM dengan perlakuan pemberian bubur kedelai. Tikus DM tanpa perlakuan masih mengalami hiperglikemia sebaliknya tikus DM dengan perlakuan pemberian bubur kedelai mengalami penurunan kadar glukosa darah. Hal ini terlihat jelas pada kelompok V, dan VI yang menunjukkan kadar glukosa darah menjadi normal. Pemberian bubur kedelai dapat meningkatkan ekspresi insulin sel-sel β pankreas tikus diabetik terutama pemberian dengan dosis 200 mg/kg BB/hr, dan 500 mg/kg BB/hr. Hal ini terlihat jelas jika dibandingkan dengan kelompok II, tikus yang menderita DM tanpa perlakuan.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian bubur kedelai (*Glycine max* (L) Merrill) dengan dosis 200 mg/kg BB/hr, dan 500 mg/kg BB/hr dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa (GDP) tikus diabetik yang diinduksi alloxan. Pemberian bubur kedelai dapat meningkatkan ekspresi insulin sel-sel β pankreas dan

mengembalikan massa sel β yang berfungsi menghasilkan hormon insulin.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui mekanisme kerja isoflapon kedelai sebagai bahan antidiabetik. Kajian yang lebih luas perlu dilakukan lebih lanjut untuk mengetahui pengaruh pemberian bubur kedelai terhadap kadar hormon insulin, panjang telomere dan aktivitas telomerase yang berhubungan dengan terjadinya komplikasi pada penderita diabetes dan kemungkinan adanya percepatan penuaan (aging). Kedepan perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dan uji klinik pada manusia dalam rangka mencegah timbulnya gejala DM.

Ucapan Terimakasih

Pada kesempatan ini kami ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Direktorat Jendral Pendidikan Tinggi, Departemen Pendidikan Nasional, yang telah memberikan biaya pada penelitian ini, dan Dekan Fakultas Kedokteran YARSI, yang telah memberikan dukungan terhadap terselenggaranya penelitian ini

KEPUSTAKAAN

- American Diabetes Association. 2009. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>
- Barnes S 2010. The biochemistry, chemistry and physiology of the isoflavones in soybeans and their food products. *Lymphat Res Biol.*, Vol.8, No.1, (March 2010), pp.89-98.
- Chaiyasut C, Kumar T, Tipduangta P dan Rungseevijitprapa W (2010). Isoflavone content and antioxidant activity of Thai fermented soybean and its capsule formulation. *Afr. J. Biotechnol.* Vol. 9(26), pp. 4120-4126, 28 June, 2010
- Choi MS, Jung UJ, Yeo J, Kim MJ and Lee MK 2008. Genistein and Daidzein Prevent Diabetes Onset by Elevating Insulin Level and Altering Hepatic Gluconeogenic and Lipogenic Enzyme Activities in Non-Obese (NOD) mice. *Diabetes Metab Res Rev* 2, 24: 74-81.
- Choi YE, Ahn SK, Lee WT, Lee JE, Park SH, Yoon BB, dan Park KA 2010. Soybeans Ameliorate Diabetic Nephropathy in Rats. *eCAM* 2010;7(4)433-440
- Godlewski MM, Lyzaki P, Zabielski R, Piastowska A, Gralak M 2006. Quantitative Study of Soybean-Induced changes in Proliferation and Programmed Cell Death in the intestinal mucosa of young rat. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 57, Supp 7, 125.133. www.jpp.krakow.pl.
- Ibrahim AS, El-Shishtawy MM, Pena Jr. A, Liou GI 2010. Genistein attenuates retinal inflammation associated with diabetes by targeting of microglial activation. *Molecular Vision* 2010; 16:2033-2042 <http://www.molvis.org/molvis/v16/a219>
- Iritani N, Sugimoto T, Fukuda H, Komiya M and Ikeda H 1997. Dietary Soybean Protein Increases Insulin Receptor Gene Expression in Wistar Fatty Rats when Dietary Polyunsaturated Fatty Acid Level Is Low. *Journal of nutrition*.
- Kajimoto Y dan Kaneto H 2004. Role of oxidative stress in pancreatic β -cell dysfunction. *Ann N Y Acad Sci* 1011, 168-176.
- Kaneto H, Katakami N, Matsuhisa M, dan Matsuoka T 2010. Role of Reactive Oxygen Species in the Progression of Type 2 Diabetes and Atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2010; 2010: 453892.
- Kangralkar VA, Patil SD, Bandivadekar RM 2010. Oxidative Stress and Diabetes a Review. *Int J Pharm Appl.* Vol 1, Issue 1, June, 2010, pp 38-45. <http://www.bipublication.com>
- Kuhlow D, Florian F, von Figura G, Weimer S, Schulz N, Petzke KJ, Zarse K, Pfeiffer AFH, Rudolph KL, Ristow M 2010. Telomerase deficiency impairs glucose metabolism and insulin secretion. *Aging*, October 2010, Vol 2 No 10. www.impactaging.com
- Kusumawati D 2004. Bersahabat dengan Hewan Coba. edisi pertama, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, 73.
- Livingstone C, Davis J 2007. Targeting therapeutics against glutathione depletion in diabetes and its complications. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2007;7:258-65.
- Lu M, Wang R, Song X, Chibbar R, Wang X, Wu L, Meng QH 2008. Dietarysoyisoflavonesin crease insulin secretion and prevent the development of diabetic cataracts in streptozotocin-induced diabetic rats. *Nut Res.* Vol. 28, 7, 464-471
- Mateos-Aparicio I, Cuenca AR, Villanueva-Suárez MJ, dan Zapata-Revilla MA 2008. Soybean, a promising health source. *Nutr Hosp.* 2008;23(4):305-312
- Moussa SA 2008. Oxidative stress in Diabetes mellitus. *Romanian J Bhiophys.*, Vol. 18, No. 3, P. 225-236, Bucharest.

- Noriega-Lopez L, Tovar AR, Gonzalez-Granillo M, Hernandez-Pando R, Escalante B, Santillan-Doherty P, dan Torres N 2007. Pancreatic Insulin Secretion in Rats Fed a Soy Protein High Fat Diet Depends on the Interaction between the Amino Acid Pattern and Isoflavones. *JBC*. VOL. 282, NO. 28, pp. 20657-20666.
- Robertson RP 2004. Chronic Oxidative Stress as a Central Mechanism for Glucose Toxicity in Pancreatic Islet Beta Cells in Diabetes. *JBC*, Vol. 279, No. 41, pp. 42351-42354, 2004
- Salih SM, Nallasamy P, Muniyandi P 2009. Genistein improves liver function and attenuates non-alcoholic fatty liver disease in a rat model of insulin resistance. *J Diabetes* 1 (2009) 278-287
- Salpeaa KD, Talmuda PJ, Coopera JA, Maubareta CG, Stephensb JW, Abelaka K, Humphriesa SE 2010. Association of telomere length with type 2 diabetes, oxidative stress and UCP2 gene variation. *Atherosclerosis* 209 (2010) 42-50. www.elsevier.com/locate/atherosclerosis
- Sampson MJ, Winterbone MS, Hughes JC, Dozio N, Hughes DA 2006. Monocyte Telomere Shortening and Oxidative DNA Damage in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 29:283-289
- Shim J, Kim YJ, dan Lee HS 2008. Effects of soybean isoflavone extract on the plasma lipid profiles and antioxidant enzyme activity in streptozotocin-induced diabetic rats. *Nut Res Pract* (2008), 2(4), 218-226
- Srvidya AR, Yadev AK, Dhanbal SP 2009. Antioxidant and antimicrobial activity of rhizome of *Curcuma aromatica* and *Curcuma zeodaria*, Leaves of *Arbutilon indicum*. *Arch. Pharm. Res.* 1(1): 14-19.
- Stauffer CE 2005. Soy Protein in Baking. 2nd Edition. Technical Foods Consultants. Cincinnati, Ohio, USA. May, 2005
- Toda T, Sakamoto A, Takayanagi T, dan Yokotsuka K 2000. Changes in Isoflavone Compositions of Soybean Foods during Cooking Process. *Food Sci. Technol. Res.*, 6 (4), 314-319, 2000
- Uchigata Y, Yamamoto H, Kawamura A, and Okamoto H 1982. Protection by superoxide dismutase, catalase and poly(ADPribose) synthetase inhibitors against alloxan and streptozotocin induced islet DNA strand breaks and the inhibition of proinsulin synthesis. *JBC*, 257, 6084-88.
- Xiao CW 2008 Health Effects of Soy Protein and Isoflavones in Humans 1-3. *J. Nutr.* 138: 1244S-1249S, 2008
- Zhang Z, Liew CW, Handy DE, Zhang Y, Leopold JA, Hu J, Guo L, Kulkarni RN, Loscalzo J, dan Stanton RC 2010. High glucose inhibits glucose-6-phosphate dehydrogenase, leading to increased oxidative stress and β -cell apoptosis. *Faseb J.* 24, 1497-1505 (2010). www.fasebj.org